

Neuropathies optiques carentielles, toxiques et médicamenteuses

La survenue progressive, indolore, d'une baisse bilatérale de la vision centrale s'associant à une dyschromatopsie doit alerter le praticien sur la possibilité d'une atteinte curable du nerf optique, comme celle provoquée par une carence nutritionnelle, une cause toxique ou une cause médicamenteuse. Le nombre de médicaments décrits comme toxiques pour le nerf optique est en croissance, compte tenu du grand développement actuel de l'arsenal thérapeutique des maladies générales. Une reconnaissance précoce, par le praticien, de la possibilité d'existence d'une neuropathie optique toxique et de l'agent impliqué est impérative, car c'est aux stades initiaux que l'atteinte visuelle demeure réversible.

— Dan MILÉA —

Service d'ophtalmologie
Hôpital de La Pitié-La Salpêtrière
75651 Paris Cedex 13
Mél : dan.milea@psl.ap-hop-paris.fr

Les causes carentielles et toxiques des neuropathies optiques sont fréquemment décrites ensemble pour 2 raisons : elles coexistent souvent chez le même patient (surtout dans le cadre des neuropathies dites alcoolo-tabagiques), et même indépendantes, elles provoquent des manifestations cliniques similaires.

Signes cliniques et diagnostic positif

La définition d'une neuropathie optique toxique et (ou) carentielle est avant tout clinique : il s'agit d'une baisse visuelle d'intensité variable, indolore, progressive, insidieuse, souvent bilatérale, mais pouvant être, aux stades initiaux, unilatérale ou asymétrique, se manifestant essentiellement dans la partie centrale du champ visuel.¹ L'interrogatoire peut révéler l'existence subjective d'une dyschromatopsie, perçue par le patient comme une diminution de l'intensité des couleurs. Les 2 pupilles sont habituellement isocores et le réflexe photomoteur direct et consensuel paraît comme normal, en explorant une pupille à la fois. C'est uniquement une recherche fine de la motilité pupillaire qui permet, dans les rares cas asymétriques,

de mettre en évidence un déficit pupillaire afférent (phénomène de Marcus Gunn) du côté le plus atteint. Le reste de l'examen ophtalmologique a pour but d'éliminer une autre cause ophtalmologique à cette baisse d'acuité visuelle (cataracte, glaucome, rétinopathie, maculopathie). Ainsi, l'examen ophtalmologique d'une neuropathie optique toxique et (ou) carentielle ne révèle habituellement pas de particularité, surtout aux stades initiaux, puisque l'aspect de la tête du nerf optique est le plus souvent normal. Plus tardivement, une pâleur papillaire, non spécifique, peut s'installer, évoluant jusqu'à une possible atrophie optique. La présence d'un œdème papillaire, témoignant d'une souffrance très antérieure du nerf optique, est très rare lors des neuropathies optiques toxiques et (ou) carentielles.

Ces données d'examen clinique peuvent ensuite être complétées par l'exploration de la vision des couleurs, altérée dès les stades précoces de l'atteinte (test 15 Hue désaturé de Lantony, test de Farnsworth 100 Hue), ainsi que par la réalisation d'un champ visuel cinétique de Goldmann et (ou) statique automatisé, qui peuvent quantifier l'étendue d'un éventuel scotome central ou cæcocal central associé (v. figure). L'étude des potentiels évoqués visuels peut mettre en évidence une atteinte infraclinique de la conduction au sein des nerfs optiques, montrant une diminution de l'amplitude et (ou) une augmentation des latences. Lors du bilan, la possibilité d'une atteinte compressive des voies visuelles doit être toujours évoquée, imposant la réalisation

d'une imagerie cérébrale, si possible par résonance magnétique.

Lorsque le diagnostic de neuropathie optique toxique est posé, il est important de déterminer par un interrogatoire soigneux les possibles facteurs de risque et d'exposition (nutritionnels, toxiques, médicamenteux). L'examen général, notamment neurologique, recherche d'autres anomalies témoignant d'une atteinte nutritionnelle (neuropathie sensitive des membres inférieurs, mais aussi des manifestations cutanées et des muqueuses, comme par exemple une perlèche), sans oublier la recherche de stigmates d'une pathologie plus générale liée à une intoxication alcoolo-tabagique.

Diagnostics différentiels

Les différents diagnostics différentiels à évoquer sont rassemblés dans le tableau I.

Compression ou infiltration

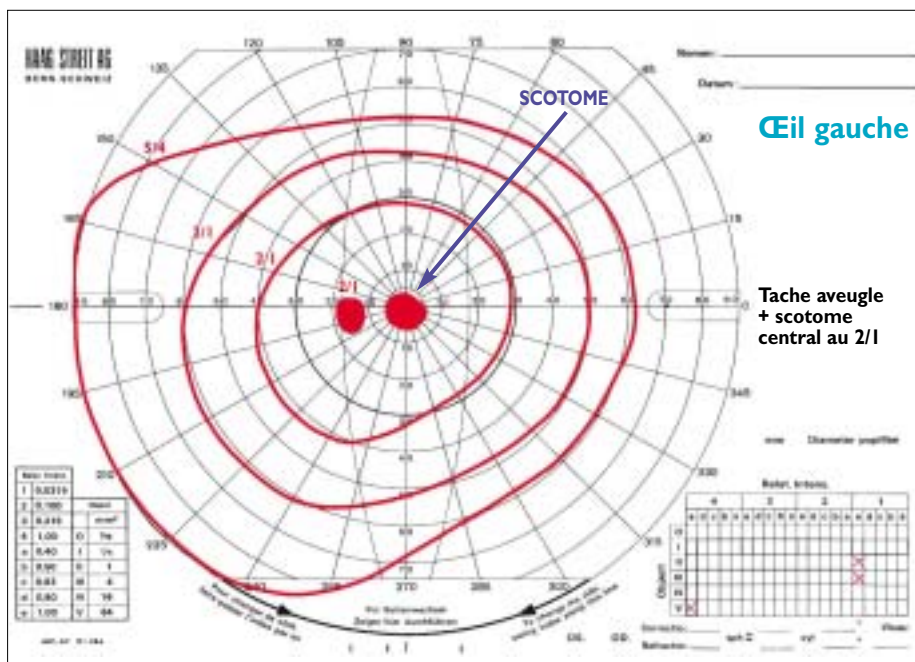
Une atteinte compressive ou par infiltration, et donc potentiellement curable, des nerfs optiques peut mimer une atteinte toxique. Ainsi, une compression extrinsèque des 2 nerfs optiques ou du chiasma par une tumeur (le plus souvent méningiome ou gliome) peut provoquer un tableau tout à fait similaire à celui d'une neuropathie optique toxique ou carencielle. Elle doit être éliminée par une imagerie, compte tenu des possibles implications thérapeutiques d'une telle découverte.

Glaucome à angle ouvert

La symptomatologie des 2 affections peut être similaire, bien que l'aspect des champs visuels prête rarement à confusion, et que la pression intra-oculaire soit élevée dans les glaucomes, sauf dans leur variété dite « à pression normale ». L'aspect de la papille, avec l'excavation pathologique de la neuropathie optique glaucomateuse, permet la plupart du temps de faire la différence entre les 2 pathologies.

Neuropathies optiques héréditaires

Les neuropathies optiques héréditaires, dont la plus fréquente est celle de Leber, peuvent être confondues avec



Champ visuel de Goldmann illustrant un scotome central bilatéral lors d'une neuropathie optique alcoolo-tabagique, associée à un déficit en vitamine B1.

TABEAU I Diagnostics différentiels des neuropathies optiques toxiques et carencielles

Autres neuropathies optiques

- Compression par tumeur ou infiltration
- Glaucome à angle ouvert
- Neuropathie optique héréditaire de Leber
- Neuropathie optique par orbitopathie dysthyroïdienne
- Neuropathie optique inflammatoire atypique non-régressive, plus rarement
- Au stade d'atrophie optique, hypertension intracrânienne évoluée

Atteintes rétinienne

- Maculopathie héréditaire (dystrophie des cônes)
- Maculopathie toxique
- Autres atteintes rétinienne toxiques (Sabril)

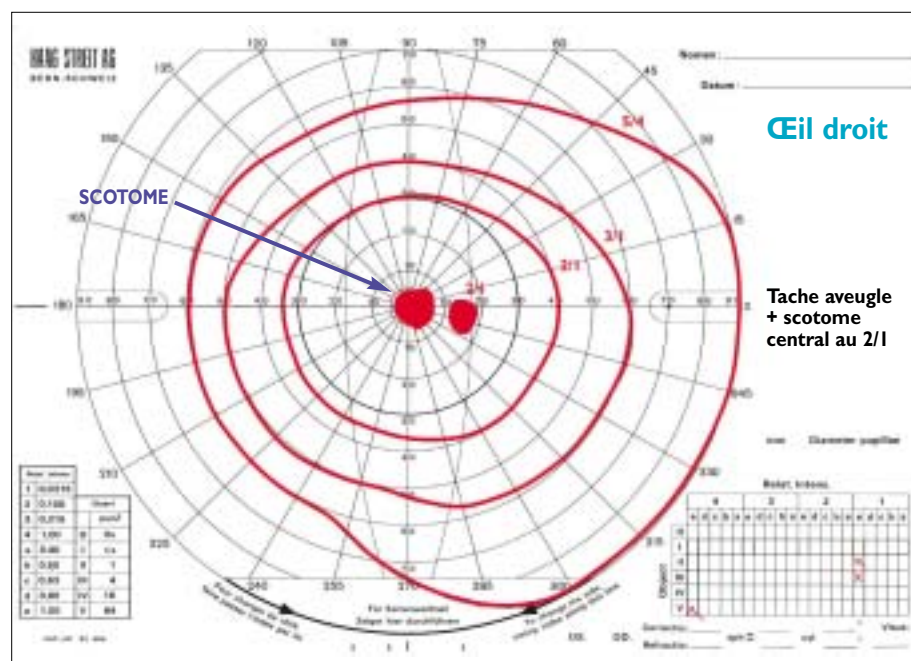
une neuropathie optique toxique, et donc être évoquées systématiquement. De surcroît, l'intoxication alcoolo-tabagique pourrait être délétère sur un tel terrain génétique, favorisant l'expression phénotypique de certaines mutations déjà existantes.

Autres neuropathies optiques

Les neuropathies optiques inflammatoires et ischémiques ont des manifestations cliniques plus bruyantes. Elles ne seront que rarement évoquées dans les diagnostics différentiels des neuropathies optiques toxiques ou carencielles. L'orbitopathie dysthyroïdienne peut s'accompagner, aux stades tardifs, fibrotiques de la maladie, d'un type à part de neuropathie optique pouvant simuler une atteinte toxique par son caractère insidieux, bilatéral et indolore.

Maculopathies

La survenue d'un scotome central doit faire rechercher la possibilité d'une maculopathie, par la réalisation d'un fond d'œil. Dans de très rares cas, les altérations maculaires peuvent être discrètes aux stades débutants, nécessitant la réalisation d'une angiographie rétinienne à la fluorescéine, voire d'un électrorétinogramme. Cette atteinte maculaire peut être héréditaire (dystrophie des cônes) ou toxique (Plaquenil). D'autres atteintes rétinienne toxiques, telles que celle entraînée par le vigabatrin (Sabril), utilisé dans le traitement des épilepsies, peuvent causer un rétrécissement concentrique du champ



visuel. Il s'agit, en réalité, d'une toxicité rétinienne et non du nerf optique, justifiant une surveillance régulière du champ visuel automatisé et d'examens électrophysiologiques (électro-oculographie, électrorétinographie).

Au stade d'atrophie optique

En présence d'une atrophie optique, la question d'une hypertension intracrânienne bénigne très évoluée peut être posée et nécessite la réalisation d'une ponction lombaire avec manométrie après une imagerie cérébrale. Plusieurs médicaments ont été incriminés dans la genèse d'une telle hypertension intracrânienne bénigne (tableau II).

Causes de neuropathies optiques carentielles et toxiques

Neuropathies optiques alcool-tabagiques et carentielles

Il est actuellement admis que la survenue de neuropathies optiques alcool-tabagiques résulte de la conjonction de plusieurs facteurs chez le même sujet : abus d'éthanol et de tabac, mais aussi déficit vitaminique

TABEAU II
Médicaments responsables de neuropathie optique toxique (liste non exhaustive)

Par toxicité directe sur le nerf optique
– amiodarone – éthambutol – chloramphénicol – streptomycine – isoniazide – chlorpropamide – digitaline – chloroquine – yohimbine – disulfirame – ciclosporine A
Par le biais d'une hypertension intracrânienne
– hypervitaminose A – tétracyclines – acide nalidixique – lithium – corticothérapie générale prolongée

associé en B1 et B6, plus rarement en B12 ou en folates. Le mécanisme par lequel le tabac induit une neuropathie optique n'est pas clairement déterminé, mais il est supposé que sa toxicité est due à une malabsorption vitaminique

qu'il peut induire. L'arrêt définitif de l'alcool et du tabac chez ces patients peut s'accompagner d'une récupération visuelle aux stades débutants, le plus souvent modeste. Une supplémentation vitaminique B1, B6, B12 et folates peut être utile (après dosages plasmatiques initiaux).

Des neuropathies optiques par déficits alimentaires ont été décrites dans des populations à possibilités alimentaires restreintes comme, par exemple, les prisonniers pendant la guerre du Viêt-nam ou la neuropathie optique épidémique de Cuba², mais aussi chez des personnes ayant un régime végétalien strict, sans supplémentation vitaminique adéquate.³ Le déficit en vitamine B12 provoque des dysfonctionnements neurologiques, dont la neuropathie optique. Elle est très rarement due à un déficit alimentaire, et apparaît plus souvent dans le cadre d'une anémie de Biermer, affection auto-immune, qu'elle révèle parfois. Plus rarement, la neuropathie optique par déficit en vitamine B12 survient dans un contexte de malabsorption par d'autres mécanismes (chirurgie digestive, vers intestinaux). D'autres déficits vitaminiques ont été rendus responsables de neuropathies optiques [B1 ou thiamine (béri-béri), plus rarement les folates].¹ La supplémentation vitaminique (toujours précédée par des dosages plasmatiques) peut s'accompagner d'une récupération visuelle dans les stades débutants de la maladie.

On oppose à l'intoxication chronique par l'alcool éthylique l'intoxication aiguë par le méthanol (alcool méthylique), utilisé comme support d'alcools frelatés.⁴ Lors de l'intoxication aiguë, les signes digestifs (nausées, vomissements) peuvent s'accompagner de signes oculaires (baisse visuelle avec parfois phosphènes). Dans les cas graves, il existe des troubles de la vigilance réalisant un coma sans signe de localisation. L'étude du fond d'œil montre le plus souvent une hyperhémie papillaire et péripapillaire. Le traitement de l'intoxication est une urgence vitale, nécessitant souvent l'hospitalisation en milieu de réanimation médicale. L'évolution de l'atteinte ophtalmologique est variable, pouvant néanmoins se solder par une atrophie optique.

TABLEAU III
**Surveillance
ophtalmologique
du traitement
par éthambutol**

Avant mise sous traitement : – s'assurer de l'absence d'insuffisance rénale ; – acuité visuelle, fond d'œil ; – vision des couleurs 15 Hue ; – champ visuel statique automatisé ; – potentiels évoqués visuels par damiers.
Les mêmes examens sont répétés après 2 ou 3 semaines, à 2 mois, puis tous les 2 mois.
En cas d'anomalie, répéter l'examen et si confirmation, arrêt de l'éthambutol.
Si l'aggravation se poursuit, arrêt de l'isoniazide et recherche d'une autre cause associée.

Neuropathies optiques d'origine médicamenteuse

Les médicaments reconnus comme toxiques pour le nerf optique sont très nombreux (tableau II) et de nouvelles molécules sont régulièrement décrites dans ce cadre. Dans son livre *Toxicology of the eye* Grant recensait, en 1990, environ 80 substances responsables d'atteinte du nerf optique.⁵ Nous étudierons uniquement les molécules les plus fréquemment incriminées dans cette affection.

Éthambutol (Myambutol)

L'apparition de l'atteinte visuelle sous éthambutol dépend de la dose prescrite, en dehors des susceptibilités individuelles (insuffisance rénale). Plusieurs études de toxicité ont amené les auteurs à conclure que 15 mg/kg/j est la dose à laquelle le risque de neuropathie optique toxique est minime.⁶ Le mécanisme de cette toxicité n'est pas formellement démontré, mais il est admis que l'éthambutol aurait un effet chélateur vis-à-vis du zinc, nécessaire dans la fonction cytochrome oxydase. Il n'y a pas de particularité dans les manifestations cliniques. L'atteinte de la vision des couleurs peut être précoce, précédant la baisse visuelle. Le traitement est avant tout préventif : il repose sur l'élimination des sujets en insuffisance rénale, l'adaptation des doses au poids, et la surveillance ophtalmologique des patients

sous traitement (tableau III). Le bilan de départ comporte une mesure de l'acuité visuelle, de la vision des couleurs, des potentiels évoqués visuels par damiers, et un champ visuel statique automatisé. Le même bilan est répété entre la 2^e et la 3^e semaine après le début du traitement, puis tous les 2 mois. L'apparition d'une dyschromatopsie ou d'une altération des potentiels évoqués (survenant habituellement en premier) est contrôlée par un nouvel examen quelques jours plus tard et, si les anomalies se confirment, le traitement est interrompu. La récupération fonctionnelle est habituelle aux stades précoces.

Isoniazide (Rimifon)

Cet antituberculeux a été rendu responsable isolément de neuropathies périphériques, en particulier des membres inférieurs avec des brûlures et des paresthésies. Administré seul, il est plus rarement responsable de neuropathie optique, celle-ci survenant le plus souvent lors de traitements l'associant à l'éthambutol. L'administration simultanée de vitamine B6 (Pyridoxine) 25 à 100 mg/j est conseillée ; elle diminue mais ne supprime pas le risque d'atteinte du nerf optique. La toxicité de l'isoniazide est plus précoce que celle de l'éthambutol (habituellement avant la 6^e semaine). En cas de survenue de toxicité oculaire lors d'un traitement antituberculeux par les 2 médicaments, l'éthambutol est arrêté en premier par argument de fréquence (sauf si l'atteinte est précoce), puis si l'atteinte s'aggrave, l'isoniazide aussi est interrompu.

Amiodarone (Cordarone)

L'amiodarone peut être toxique pour le nerf optique. La présence de dépôts cornéens chez des patients sous Cordarone est fréquente, sans qu'ils aient une signification pathologique. Par ailleurs, la Cordarone peut induire une hypertension intracrânienne, à l'origine de l'œdème papillaire bilatéral. L'atteinte du nerf optique est en revanche rare mais connue : il s'agit le plus souvent d'une baisse visuelle progressive avec, au fond d'œil, un œdème papillaire bilatéral.⁷ L'arrêt du traitement permet parfois une récupération partielle de la vision. D'autres cas de neuropathie optique brutale et irréversible, d'allure plutôt ischémique, ont été

décrits sans que la responsabilité de la Cordarone soit claire, puisque le terrain de ces patients prédispose aux mêmes accidents.

Produits anticancéreux

La vincristine (Oncovin), l'interféron α , le tamoxifène, plus rarement de l'azathioprine (Imurel), peuvent aussi être toxiques pour le nerf optique, mais cette liste est loin d'être exhaustive.

Disulfirame (Espéral)

Le disulfirame est un produit utilisé dans les cures de désintoxication alcoolique, il entraîne des réactions désagréables et passagères lors de la prise d'alcool. Plusieurs cas de neuropathies optiques liés au disulfirame ont été décrits, et il est important d'évoquer cette cause lorsque le patient continue à voir sa fonction visuelle se dégrader, malgré l'arrêt de l'alcool.

Nouvelles thérapies à potentiel toxique

Le nombre croissant de nouvelles molécules utilisées dans les maladies systémiques entraîne naturellement une fréquence accrue d'effets secondaires neuro-ophtalmologiques.⁸ Parmi ces médicaments, il faut mentionner le sildénafil et la ciclosporine A.

Le sildénafil (*Viagra*) peut induire des effets oculaires de 2 ordres : un effet rétinien par inhibition de la phosphodiésterase de type 5, présente dans les photorécepteurs. Les patients peuvent ressentir une photosensibilité transitoire lors de la prise du médicament. Un effet plus grave est la survenue de neuropathie optique ischémique antérieure aiguë, se manifestant par une perte rapide de la vision, un œdème papillaire et un déficit campimétrique souvent altitudinal, sans véritable récupération fonctionnelle.⁹ Le mécanisme impliqué serait l'hypotension artérielle induite par le sildénafil, entraînant une ischémie d'un nerf optique probablement déjà prédisposé à un tel phénomène.

La ciclosporine A est un immunosuppresseur dont la toxicité sur les nerfs optiques serait expliquée par une microangiopathie, et (ou) une toxicité axonale directe. Il est plus rare que la ciclosporine A entraîne une hypertension intracrânienne et, par ce biais, un œdème papillaire bilatéral.

Neuropathies optiques toxiques en milieu industriel

Devenues rares en France, où la législation du travail est stricte, les neuropathies optiques toxiques en milieu industriel¹⁰ sont reconnues comme maladies professionnelles si le travailleur a été exposé à l'un des toxiques faisant partie de la dernière liste établie par la Sécurité sociale en 1992. Sont reconnues d'origine professionnelle les intoxications par dérivés halogénés des hydrocarbures, le sulfure de carbone ainsi que les composés organophosphorés. Par ailleurs, l'exposition aux métaux est connue comme toxique pour les nerfs optiques (thallium, plomb, mercure). La collaboration d'un centre de toxicologie est indispensable, surtout s'il s'agit de la toxicité supposée d'un nouveau produit, sans critère ferme d'imputabilité.

Conclusion

Les neuropathies optiques, toxiques et carenciales, ont des manifestations cliniques assez homogènes. Dans tous les cas, cette hypothèse diagnostique n'est retenue qu'après avoir éliminé toutes les autres causes d'atteintes du nerf optique, notamment compressives. Lorsque le diagnostic est posé, une recherche par un interrogatoire attentif peut retrouver le facteur causal. La récupération de l'atteinte est d'autant meilleure que le diagnostic a été précoce, et l'arrêt du toxique, rapide. ■

SUMMARY

Nutritional, toxic and drug-related optic neuropathies

Dan Miléa

Painless, bilateral, insidious loss of central vision associated with dyschromatopsia should alert the physician to the possibility of a nutritional, toxic or iatrogenic optic neuropathy, sharing similar clinical features. Given the increasing number of available drugs for systemic disorders, a variety of newly introduced medications have been related to toxicity on the optic nerve. Detecting the cause in the early stages of the disease is mandatory, as withdrawal of the toxic agent may result in vision recovery.

Rev Prat 2001 ; 51 : 2215-9

RÉFÉRENCES

1. Miller NR, Newman NJ, Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology, 5th edition. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1998; vol. 1 : 663-79.
2. The Cuba Neuropathy Field Investigation Team. Epidemic optic neuropathy in Cuba: clinical characterization and risk factors. *N Engl J Med* 1995; 333 : 1176-82.
3. Milea D, Cassoux N, LeHoang P. Blindness in a vegan. *N Engl J Med* 2000; 342 : 897-8.
4. Krisovic V, Vignal-Clermont C, Blain P, Gaudric A. Acute optic neuropathy in methyl alcohol intoxication: a case report. *J Fr Ophthalmol* 2001 ; 24 : 522-6.
5. Grant WM. Toxicology of the eye. In: Charles C (ed.), 4th edition. Springfield: Thomas Publisher, 1990.
6. Barron GJ, Tepper L, Iovine G. Ocular toxicity from ethambutol. *Am J Ophthalmol* 1974; 77 : 256-60.
7. Mantjarvi M, Tuppurainen K, Ikaheimo K. Ocular side effects of amiodarone. *Surv Ophthalmol* 1998; 42 : 360-6.
8. Mejico LJ, Bergloff J, Miller NR. New therapies with potential neuro-ophthalmologic toxicity. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11 : 389-94.
9. Cunningham A, Smith KH. Anterior ischemic optic neuropathy associated with Viagra. *J Neuro-ophthalmol* 2001 ; 21 : 22-5.
10. Vignal-Clermont C, Cochard-Marianowski C. Neuropathies optiques toxiques. *Encycl Med Chir (Elsevier Paris), Ophtalmologie*, 21-485-A-10, 1997, 8p.